

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-56700

(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 府内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-----------|--------|-----|--------|
| A 61 K 47/38 | B 7433-4C | | | |
| 31/395 | 9360-4C | | | |
| 31/545 | 9360-4C | | | |

審査請求 未請求 請求項の数7(全6頁)

| | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号 特願平4-123889 | (71)出願人 000204343 ファイザー製薬株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号 |
| (22)出願日 平成4年(1992)5月15日 | (72)発明者 伊藤 明徳 愛知県知多郡武豊町字楠2-81 (72)発明者 嶋田 煉 愛知県岡崎市岩津町檀ノ上171 (72)発明者 手嶋 喜久雄 愛知県豊明市栄町南館158-1 (74)代理人 弁理士 志賀 正武 (外3名) |

(54)【発明の名称】 細粒用コーティング核

(57)【要約】

〔構成〕主薬と少なくとも26重量%の結晶セルロースとを含む細粒用コーティング核。

〔効果〕この細粒用コーティング核は、主薬を含有し、真球度が高く、かつ粒度分布が小さいので、コーティング時の割れ、欠け、粉化が少なく、より精密で効率のよいコーティングができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 主薬と少なくとも26重量%の結晶セルロースとを含むことを特徴とする細粒用コーティング核。

【請求項2】 前記結晶セルロースの含有量が60重量%以上であることを特徴とする請求項1記載の細粒用コーティング核。

【請求項3】 前記主薬が、スルタミシリンまたはその薬学的に許容される塩であることを特徴とする請求項1または2記載の細粒用コーティング核

【請求項4】 80~400μmの平均粒子径を有することを特徴とする請求項1から3までのいずれかの請求項に記載の細粒用コーティング核。

【請求項5】 搅拌造粒法により請求項1記載の細粒用コーティング核を製造することを特徴とする細粒用コーティング核の製造方法。

【請求項6】 搅拌機(アジテーター)の回転速度が25~600回転/分であり、粉碎機(チョッパー)の速度が0~4600回転/分であることを特徴とする請求項4記載の細粒用コーティング核の製造方法。

【請求項7】 請求項1または2記載の細粒用コーティング核をコーティングしてなることを特徴とする細粒剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、細粒用コーティング核およびその製造方法とこれを用いた細粒剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】細粒用コーティング核は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等、および必要に応じてこれに主薬を加えて形成されるものであるが、従来はこのような細粒用コーティング核の賦形剤としては、澱粉、白糖、乳糖、D-マンニトール、第二磷酸カルシウム等が用いられていた。一方、細粒用コーティング核を得る一般的な製造方法としては、押し出し造粒法、核への層積法および搅拌造粒法等が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、このような従来の賦形剤では、真球度が高く、しかも粒度分布の小さい細粒用コーティング核を得ることは困難であった。

【0004】すなわち、従来の賦形剤を用いて押し出し造粒法で細粒用コーティング剤を製造した場合、得られた細粒用コーティング核は、粒度分布が均一でなく、コーティング核の細粒化が困難であり、さらに形状も球形でないため、得られるコーティング核にコーティングを施す際に、その効率や再現性が悪いなどの問題を有するものであった。

【0005】また、核への層積法は、白糖などのコート

イング用の原核に賦形剤を噴霧して球形のコーティング核を得る方法であるが、製造工程が長くなるなどの不利益があった。得られた細粒用コーティング核は、マスキング(コーティング)効率が悪く、特に主薬が苦味その他の不快な味のために服用しにくいものである場合は大きな問題を有するものであった。

【0006】さらに近年開発された搅拌造粒法は、従来の賦形剤を用いた場合、搅拌速度、結合液量および処理時間等の製造条件を一定にしても再現性に乏しいことが

10 多く、製造工程の綿密なコントロールが必要であるという問題点を有するものであった。事実、この課題を解決するために添加物の順序を変えたり(第8回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、1991、P141)、消費電力の変動量に基づく搅拌造粒終点の決定(第6回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、1989、P26; Chem. Pharm. Bull., 38, 1977(1990))などの試みがなされている。

【0007】一方、細粒用コーティング核の賦形剤として結晶セルロースを3.9~25重量%程度用いて搅拌

20 造粒法で製造した場合に、比較的良好なコーティング核を製造することができる事が報告されている(第5回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、1988、P68; 第6回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、1988

9、P26; 第8回製剤と粒子設計シンポジウム要旨集、1991、P141, P146; 薬学雑誌107、317(1987))。しかしながら、このようにして得られた細粒用コーティング核は、核表面が粗く(鏡検で球状突起が認められる)磨損し易いため、コーティングの均一性が損なわれ、製剤にした場合薬物の放出が一

30 定でないという問題点を有するものであった。また、この細粒用コーティング核は過剰のコーティング材料を必要とするものであり、作業時間も長いなどの問題点を有し、その効率は満足できるものではなかった。さらに、多くの場合これらのコーティング核には、主薬が含まれておらず、細粒を製造する際には、さらに主薬のコーティング工程が加わることになる等の問題点を有するものであった。

【0008】本発明は、上記課題に鑑みてなされたもので、真球度が高く、粒度分布の小さい主薬を含有する細粒用コーティング核を提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明においては、主薬と少なくとも26重量%の結晶セルロースを含む細粒用コーティング核により上記目的を達成するようにした。

【0010】本発明に用いられる結晶セルロースは、従来用いられているものや市販のもの(例えば、旭化成アビセル(R) PH-101、PH-102、PH-301、PH-302、あるいはそれらの粉碎品など)が用いられ、これらを単独または2つ以上組み合わせて用い

することができるが、これらの種類に限定されるものではない。

【0011】本発明の細粒用コーティング核は、結晶セルロースを26重量%以上用いたところにその主たる特徴がある。ここで、結晶セルロースが26重量%より少ない場合は、従来のコーティング核と同様、核表面が粗く、磨損し易いため、コーティングの均一性が損なわれ、過剰のコーティング材料を必要とし、作業時間も長いなどの問題点が生じ、効率が悪いという問題を有する。

【0012】本発明において、結晶セルロースは、26重量%から主薬を除いた全量まで種々の割合で用いることができるが、60重量%以上用いることが特に好ましい。これは、結晶セルロースが60重量%以上である場合には、造粒過程で、通常、水（精製水など）のみを滴下すればよく、何ら結合剤等を用いる必要がないという利点を有するからである。

【0013】本発明に用いられる主薬としては、細粒剤として投与されうるものならば限定されないが、特に苦味などの不快な味を有する薬物に適応する時、本発明の効果が著しい。その様な薬物としては、塩酸バカンピシン、トシル酸スルタミシン、塩酸タランビシン等のβ-ラクタム系抗生物質のエステルプロドラッグ、アジスロマイシンに代表されるマクロライド系抗生物質、β-ブロッカーである塩酸インデノール、抗鬱薬の塩酸ヒドララジン、トランキライザーの塩酸クロルプロマジン、鎮咳薬の磷酸ベンプロピリン、トリアゾール系の抗真菌薬、フルコナゾールなどが挙げられる。また、主薬は単独または2つ以上の薬物を組み合わせて用いてよい。

【0014】本発明の細粒用コーティング核には、主薬が含まれていればよく、その量は特に限定されるものではないが、通常0.01から74重量%程度含まれることが好ましい。

【0015】本発明の細粒用コーティング核は、結晶セルロースおよび主薬の他、崩壊剤、結合剤、滑沢剤を含むものであってもよい。

【0016】崩壊剤としては、水に膨潤するが溶解しないものが好ましく、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸などが挙げられ、単独または2つ以上組み合わせて用いてよいがこれらに限定されるものではない。この膨潤剤の含有量は、特に限定されるものではないが、50重量%以下であることが好ましい。これは、膨潤剤が50重量%を越えると、粒子が大きくなり、球形化が困難となるという不都合が生じるためである。

【0017】結合剤としては、セルロース系例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチル

セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースアセテート等、アクリルポリマー系例えは、各種アミノアルキルメタアクリレートポリマー等、ビニルポリマー系例えは、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等、あるいはアラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ブルラン、白糖、シリラック、ゼラチン等が挙げられ、単独または2つ以上組み合わせて用いてよいがこれらに限定されるものではない。

10 【0018】この結合剤の含有量としては、特に限定されるものではないが、通常25重量%以下であることが好ましい。これは、25重量%を越えると粒子形のコントロールが困難であり、球形化も難しいという問題が生じるためである。

【0019】さらに、本発明の細粒用コーティング核および細粒剤中には必要に応じ、薬学上許容される添加剤、例えは、タルク、ベンガラ、タール系色素などの着色剤、滑沢剤、例えはタルク、ステアリン酸マグネシウムなどや、炭酸マグネシウムなどの安定化剤を加えることができる。

【0020】次に、本発明の細粒用コーティング核の製造方法について説明する。本発明の細粒用コーティング核の製造方法は、湿式造粒法、中でも転動作用による転動造粒法を用いるのが好ましい。特に好ましくは攪拌型造粒機を用いる造粒法である。

【0021】本発明の細粒用コーティング核は、主薬と少なくとも26重量%の結晶セルロース、必要に応じて0～50重量%の水に膨潤するが溶解しない崩壊剤、0～25重量%の結合剤、滑沢剤および添加剤などを攪拌

30 型造粒機内に仕込み、結合液（精製水等）を定量滴下することにより造粒することができる。この場合の攪拌機（アジテーター—これはメインブレード、ロータディスクなどと呼ばれることがある）の好ましい回転速度は、機種、全容量などによって異なるが、25～600回転／分、特に好ましくは60～550回転／分であり、粉碎機（チョッパー—これはクロススクリュー、ランプブレーカーなどと呼ばれることがある）の回転速度は、機種、全容量などによって異なるが、0～4600回転／分、好ましくは2600～4600回転／分である。製造温度は、特に調整する必要なく、一般に室温でよいが、必要に応じ加温、冷却等を施すことができる。

40 【0022】本発明の細粒用コーティング核は、このように攪拌造粒法により製造されることが好ましいが、これに限定されるものではなく、従来より用いられている一般的な方法である押し出し造粒法、核への層積法等のいかなる造粒法で製造されてもよい。

【0023】このようにして得られた細粒用コーティング核は、一般に500μm以下、好ましくは80～400μmの平均粒子径を有する。また、乾燥後篩過することにより粒度の揃った球形の細粒が得られることは言う

までもない。用いられる篩としては、例えば18号(850μm)、30号(500μm)、42号(355μm)、50号(300μm)、83号(180μm)、100号(150μm)、140号(106μm)、200号(75μm)、330号(45μm)などが挙げられる。

【0024】このようにして得られた細粒用コーティング核は、味のマスキング、腸溶性あるいは胃溶性、持続性を持たせる目的等で、公知の方法によりコーティングして細粒剤としてもよく、また、公知の方法でカプセルに詰めてもよく、公知の方法により錠剤に成形してもよい。

【0025】顆粒剤には、秤量時や分包時などの調剤作業中しばしば転動性がみられ、また、他の粒子径が異なる造粒製剤や、粉末状の散剤と混合すると分離が生じやすいという欠点が指摘されている(第12改正日本薬局方解説書A-71)。この問題を解決するために顆粒剤よりも粒子径の小さい造粒製剤が調剤上要望されるようになり、所謂細粒剤や造粒散剤が使用されてきた。

【0026】本発明は、各成分の混合比率や搅拌機(アジテーター)、粉碎機(チョッパー)回転速度等を調整することにより、粒子径の設計も容易であり細粒なども同様に製造できる。

【0027】

【実施例】以下、本発明を実施例を用いて説明する。但し、本発明は、これらの実施例において特定された事項に限定されるものではない。

【0028】ここで用いられる細粒収率は、30号篩を通過し200号篩に残留する範囲の造粒物量／全造粒物量で求めた。平均粒子径は、粒径分布より通常行われている荷重平均で求めた。評価各項目は、該範囲の粒子について測定した値である。真球度(形状指数)は、試料(30検体)を光学顕微鏡の視野下に置き、適当な倍率で写真を撮り、長径と短径の比を測定してその平均値で表した。見かけ比容積(疎)は、試料30gを100mlメスリンダーに充填し、その容積を1g当たりの容積に換算して示した。見かけ比容積(密)は、試料30gを100mlメスリンダーに充填した後、嵩減りしなくなるまでタッピングし、その容積を1g当たりの容積に換算して示した。磨損度は、磨損度測定器(萱垣)に試料10g及びガラスピーブズ(直径6.9±0.1mm、質量0.47±0.04g)50±0.5gを仕込み、25回転／分で30分間回転させ、粉化による重量

減少分を%で表示した。比較例としては、製剤と粒子設計シンポジウムに記載された製剤と粒子設計部会および粒子加工技術分科会の標準処方に主薬を追加したもの、および薬学雑誌107、377(1987)に記載されたものを用いた。溶出試験は日本薬局方のパドル法に基づいて、精製水中、50回転／分で行った。

【0029】(実施例1) 主薬としてトシル酸スルタミシリン(100g、ファイザー製薬)、結晶セルロース(2450g、旭化成工業、PH-101)を搅拌型造粒機(深江工業、ハイスピードミキサー、FS-GS-5型)内に仕込み、アジテーターおよびチョッパーの回転速度を各々500回転／分、3000回転／分に設定し、精製水(2000ml)を滴下しながら室温で造粒を行った。

【0030】(実施例2) 主薬としてトシル酸スルタミシリン(100g、ファイザー製薬)、結晶セルロース(2150g、旭化成工業、PH-101)、L-HPC(100g、信越化学)、ヒドロキシプロピルセルロース(50g、日本曹達)、タルク(50g、村松産業)を用い実施例1と同様な方法で造粒を行った。

【0031】(実施例3) 実施例2にしたがって細粒用コーティング核を製造した後、CF-コーティング機(フロント産業、CF-360)を用いて、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(三共)の5重量%エタノール溶液で、コーティング核に対して10重量%コーティングして細粒剤を得た。

【0032】(比較例1) 主薬としてトシル酸スルタミシリン(100g、ファイザー製薬)、結晶セルロース(250g)、乳糖(1500g)、コーンスター(700g)を用い実施例1と同様な方法で造粒を行った。

【0033】(比較例2) 比較例1にしたがって細粒用コーティング核を製造した後、CF-コーティング機を用いて、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの5%エタノール溶液で、細粒用コーティング核に対して10重量%コーティングして細粒剤を得た。

【0034】実施例1、実施例2、および比較例1で製造した細粒の粒度分布を表1に、収率および特性を表2に示す。

40 (以下、余白)

【0035】

【表1】

粒度分布

| | 実施例1 | 実施例2 | 比較例1 |
|--------------|------|------|------|
| 30号篩に残留 (%) | 7.6 | 6.3 | 34.3 |
| 48号篩に残留 (%) | 38.6 | 5.9 | 32.2 |
| 60号篩に残留 (%) | 23.9 | 26.8 | 11.4 |
| 80号篩に残留 (%) | 26.8 | 44.8 | 14.9 |
| 100号篩に残留 (%) | 2.2 | 11.6 | 3.5 |
| 150号篩に残留 (%) | 0.8 | 4.1 | 2.8 |
| 200号篩に残留 (%) | 0.1 | 0.4 | 0.7 |
| 200号篩を通過 (%) | 0.0 | 0.1 | 0.2 |
| 平均粒子径(μm) | 325 | 274 | 380 |

【0036】表1から明らかなように、本発明の実施例は、比較例と対比して平均粒子径が小さい。したがって、秤量時や分包時などの調剤作業中しばしばみられる転動性、並びに、他の粒子径が異なる造粒製剤や、粉末状の散剤と混合すると分離が生じやすいという従来の細*

基本特性

*粒剤が持つ欠点を改善することができる。また、粒度分布がシャープであるため、効率および再現性のよいコーティングが可能である。

【0037】

【表2】

| | 実施例1 | 実施例2 | 比較例1 |
|-----------------|------|------|------|
| 細粒収率 (%) | 92.4 | 93.7 | 65.7 |
| 真球度 | 0.89 | 0.87 | 0.79 |
| 見かけ比容積(疏)(ml/g) | 1.18 | 1.17 | 1.43 |
| 見かけ比容積(密)(ml/g) | 1.10 | 1.10 | 1.33 |
| 磨損度(%) | 8.1 | 9.1 | 32.0 |

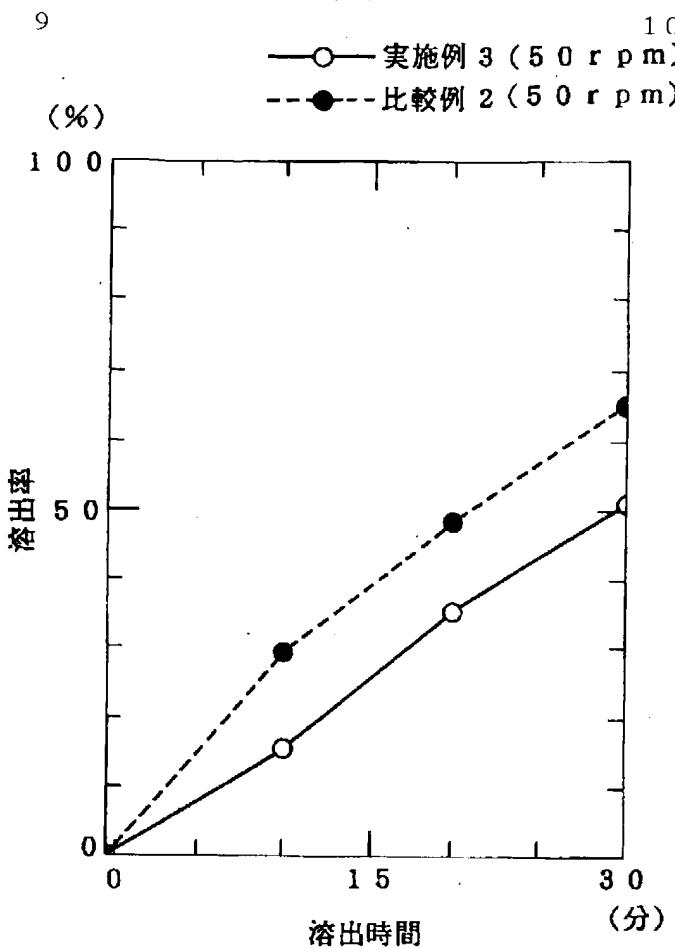
【0038】表2から明らかなように、本発明の実施例は、比較例に比べいずれも細粒収率が高く効率がよい。また、真球度が高く、粒度分布の均一性も高いので、より精密で効率のよいコーティングが可能である。さらに、磨損度が小さいことは、機械的強度が高いことを意味し、コーティング時の割れ、欠け、粉化が少ないとい

※う利点を有する。

【0039】表3に、実施例3および比較例2で製造したコート細粒について、トシリ酸スルタミシリンの溶出率を示す。

【0040】

【表3】



【0041】味に影響を及ぼすと考えられる初期の溶出率が、実施例3の場合には10分で約15%に抑えられたのに対し、比較例2では2倍の約30%に達し、溶出率に差が出ている。これは、コーティングの精密さと効率の違いを明確に示すものである。

【0042】表面電子顕微鏡観察によれば、比較例2の表面には、多くのクラックがみられた。比較例2の場合、コーティング核の表面が粗野のため、コーティング*

嗜好試験結果

*剤が表面の小孔等に浸入し、実施例3と同じ条件では、均一なコーティングがなされなかったものと考えられる。

【0043】表4に、実施例3および比較例2で製造したコート細粒について、トシル酸スルタミシリンの嗜好試験の結果を示す。

【0044】

【表4】

| 試料 | 苦い | 苦くない |
|------|-----|------|
| 実施例3 | 0人 | 10人 |
| 比較例2 | 10人 | 0人 |

【0045】上記比較官能試験は、二重盲検法を採用し2点嗜好試験法により実施した。この結果、本発明によるトシル酸スルタミシリンのコート細粒は、苦くなく服用し易いことが更に明確となった。

【0046】

【発明の効果】本発明は、主薬と少なくとも26重量%※

※の結晶セルロースを含む細粒用コーティング核であるので、真球度が高く、粒度分布の小さい主薬を含有する細粒用コーティング核を提供するという効果を奏するものであり、より精密で効率のよいコーティングができるという効果を有するものである。